

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАЦІЯ УКРАЇНИ. ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ

Матеріали
VII Національного з'їзду фармацевтів України

(Харків, 15–17 вересня 2010 року)

У двох томах
Том 2

Харків
2010

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТЬ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Колісник С.В., Луценко Р.В*., Болотов В.В., Дев'яткіна Т.О.*

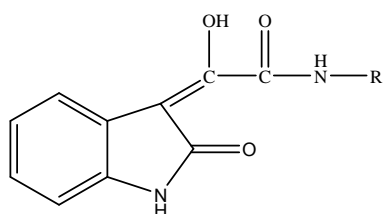
Національний фармацевтичний університет,

*Вищий державний навчальний заклад України,

“Українська медична стоматологічна академія”

Стрес – це системна реакція організму на вплив надзвичайних факторів зовнішнього середовища, яка за певних умов призводить до функціональних і структурних розладів у ЦНС та периферичних органах. При стресі змінюється функціональна активність органів, порушується вуглеводний, енергетичний і білковий обмін, підвищується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

Наукові дослідження свідчать, що велика кількість лікарських препаратів, у різній мірі, володіє стреспротективними властивостями при різних за силою і тривалістю впливах стресорних чинників на організм. Однак досить ефективного стреспротективного засобу, який міг би корегувати поведінкові, біохімічні і структурні зміни в організмі поки що не існує. До числа нових перспективних нейротропних засобів, які мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну (АО) активність у дослідях *in vivo* та *in vitro* належать похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Однак вплив цих субстанцій на процеси ПОЛ і АО захист за умов гострого стресу не досліджений. Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на процеси пероксидації в різних органах при гострому стресі. Експерименти виконані на 50 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Для моделювання стресорного ушкодження у щурів була обрана класична модель гострого іммобілізаційного стресу за Сел'є, яку відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин. Сполуки загальної формули:



, де R – 1-нафтил (субстанція № 18), 4-гідрокси-1-нафтил (субстанція № 18-4), 5-гідрокси-1-нафтил (субстанція №18-5)

ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові з серця до його зупинки. Вивчали вплив біологічно активних речовин на процеси ПОЛ, досліджували вміст ТБК-активних продуктів і активність АО ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази в тканинах головного мозку, міокарду, печінки і сім'яних залоз. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika з використанням критерію t Стьюдента. Розвиток стрес-синдрому супроводжувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту в усіх досліджуваних органах. Про це свідчило вірогідне зростання в тканинах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,63 рази ($p < 0,001$), зниженням активності каталази у 1,56 рази ($p < 0,02$) і активності СОД у 2,09 рази ($p < 0,001$). У гомогенатах печінки вміст проміжних

продуктів ПОЛ зріс у 2,28 рази ($p < 0,001$), активність каталази збільшилась у 1,79 рази ($p < 0,001$) і вірогідно знизилась активність СОД. У міокарді при стресі відбувалось збільшення ТБК-активних продуктів у 1,66 рази ($p < 0,01$), зменшення активності каталази у 1,72 рази ($p < 0,001$) і активності СОД у 2,44 рази ($p < 0,001$). Перебіг стрес-синдрому характеризувався порушенням процесів пероксидації в сім'яних залозах, на що вказувало вірогідне зростання ТБК-активних продуктів і підвищення активності АО ферментів. Запобіжне введення субстанції №18 сприяло зниженню в гомогенатах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,37 рази порівняно з показниками при стресі ($p < 0,05$). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиоксидантних ферментів (СОД і каталази) в органі. Речовина №18-4 також вірогідно попереджала порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в органі. При цьому субстанція №18-5 вірогідно попереджала накопичення проміжних продуктів ПОЛ в головному мозку при стресі і викликала тенденцію до нормалізації активності АО ферментів в органі порівняно зі стресом без корекції. В тканині печінки досліджувані сполуки виявляли антиоксидантну дію на фоні модельної патології. Субстанція №18 попереджала зростання ТБК-активних продуктів у 1,43 рази ($p < 0,01$), викликала тенденцію до нормалізації активності каталази і вірогідно збільшувала активність СОД порівняно зі стресом без введення речовин. Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням №18-4 при стресі у тканині печінки вірогідно запобігало підвищенню проміжних продуктів ПОЛ, знижувало активність каталази в 1,67 рази ($p < 0,001$) і нормалізувало активність СОД порівняно з таким без введення субстанцій. В той же час речовина №18-5 знижувала активність каталази в 1,55 рази ($p < 0,001$) і вірогідно не впливала на інші показники ПОЛ у гомогенатах печінки при стресі. У тканині міокарду фармакологічно активні представники похідних 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями №18 і 18-4 рівною мірою і вірогідно знижували вміст ТБК-активних продуктів та попереджали зниження активності АО ферментів (СОД і каталази) порівняно зі стресом без введення біологічно активних речовин. Профілактичне введення субстанції №18-5 при гострому стресі у тканині міокарду сприяло зниженню ТБК-активних продуктів у 1,40 рази ($p < 0,05$) і вірогідно не впливала на активність каталази і СОД порівняно зі стресом без корекції. Субстанція №18 за умов модельної патології у сім'яних залозах зменшувала вміст ТБК-активних продуктів у 1,45 рази ($p < 0,01$), знижувала збільшену при стресі активність каталази у 1,52 рази ($p < 0,02$). Аналогічним чином впливала на процеси пероксидації субстанція №18-4. Профілактичне введенні речовини №18-5 активно запобігало порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у сім'яних залозах при гострому стресі. Це проявлялось зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів у 2,07 рази ($p < 0,001$), зменшенням активності каталази у 1,84 рази ($p < 0,01$) і нормалізацією активності СОД порівняно зі стресом без корекції.

Отримані дані свідчать, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями №18, 18-4 і 18-5 при гострому стресі виявляли АО активність, яка реалізувалась шляхом попередження підвищення ТБК-активних продуктів, нормалізації активності АО ферментів (СОД і каталази) у головному мозку і периферичних органах (печінка, міокард, сім'яні залози). При цьому похідні 2-оксоіндоліну більш активно попереджали накопичення проміжних продуктів ПОЛ, тобто зменшували у органах вміст ТБК-активних продуктів і меншою мірою корегували порушення активності АО ферменту СОД у досліджуваних органах. У результаті проведеного аналізу виявлена певна органоспецифічність змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у органах при гострому стресі на тлі якої проявляли свою АО дію похідні 2-оксоіндоліну.